

Le allergie alimentari: focus sui fiori edibili

*Massimo Lucarini¹, Andrea Copetta², Alessandra Durazzo¹,
Paolo Gabrielli¹, Ginevra Lombardi-Boccia¹, Elisabetta
Lupotto¹, Antonello Santini³, Barbara Ruffoni²*

¹ CREA-Centro di ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Via Ardeatina 546, 00178 Roma, Italia;

² CREA Centro di ricerca Orticoltura e Florovivaismo, Corso Inglesi 508, 18038 Sanremo, IM, Italia;

³ Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italia;

Indice

1.0 Le reazioni avverse agli alimenti: Allergie Alimentari e intolleranze

2.0 Meccanismi delle allergie alimentari

3.0 La “Cross-reactivity”

4.0 Sintomi causati dalle reazioni avverse agli alimenti

5.0 Classificazione degli allergeni alimentari

6.0 Database e Allergeni

7.0 Trasformazione alimentare e allergenicità

7.1. Effetti della trasformazione degli alimenti sull'allergenicità

8.0 Etichettatura e Novel Foods: regolamentazione europea

8.1. Etichettatura

8.2. Legislazione sui Novel Food

9.0 Focus sui fiori edibili

9.1. Fiori edibili: una miniera di composti bioattivi

9.2. Potenziali problemi di sicurezza associati al consumo dei fiori edibili

1.0 Le reazioni avverse agli alimenti: Allergie Alimentari e intolleranze

Alcuni alimenti, conseguentemente alla loro assunzione, possono provocare nell'uomo delle cosiddette reazioni avverse, che comprendono condizioni cliniche diverse e talvolta anche molto gravi. Molte reazioni dell'organismo a seguito dell'assunzione di alimenti producono manifestazioni cliniche dovute ad effetti tossici e hanno un impatto su tutti gli individui. Al contrario, altre reazioni del corpo agli alimenti dipendono dalla suscettibilità individuale a un determinato alimento. Tra le reazioni avverse agli alimenti, Allergia e Intolleranza alimentare sono le più frequenti. L'Allergia Alimentare (AA) è una reazione avversa agli alimenti causata da una anomala reazione immunologica mediata da anticorpi della classe delle immunoglobuline E (cioè sono mediate da IgE). Se non è coinvolto alcun meccanismo immunologico nella reazione avversa, la reazione è chiamata intolleranza. Le intolleranze alimentari provocano sintomi simili a quelli provocati dalle allergie, e variano in relazione alla quantità ingerita dell'alimento non tollerato (Andreas, 2009; Jackson, 2003). Nella Figura 1 viene proposto uno schema, condiviso a livello internazionale, delle reazioni avverse agli alimenti classificate a seconda del meccanismo coinvolto.

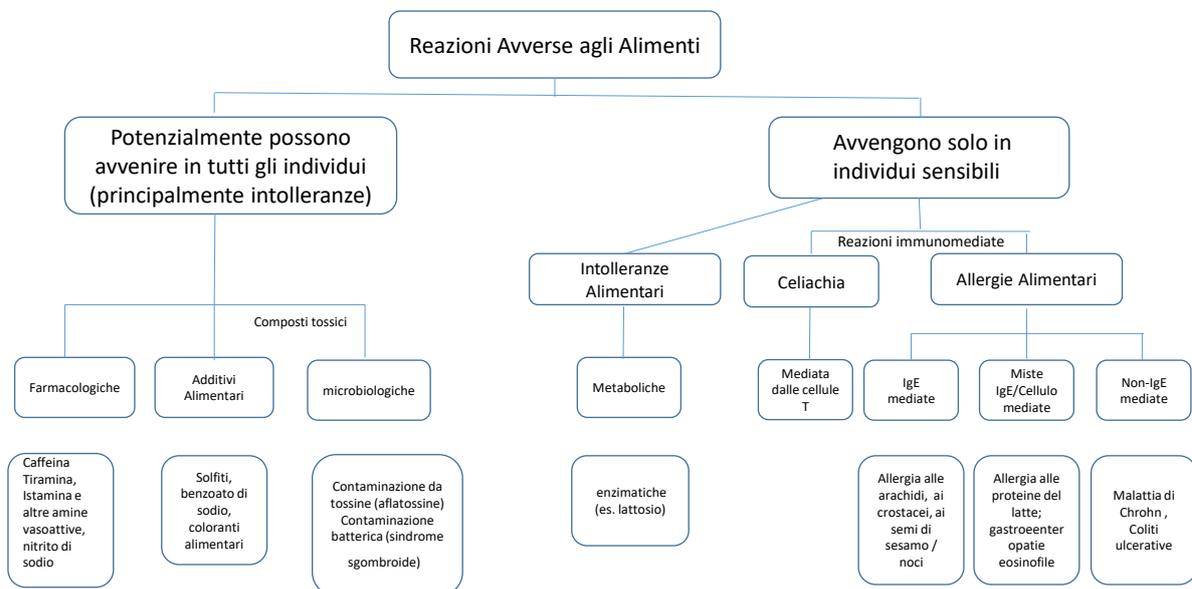


Figura 1. Classificazione delle reazioni avverse agli alimenti (adattato da Jackson 2003; Sampson et al., 2014).

Pertanto, come mostrato nella Figura 1, le reazioni avverse agli alimenti possono essere suddivise in due categorie principali: quelle che possono verificarsi in tutti gli individui che consumano un determinato alimento e quelle che si verificano solo in quegli individui che vengono definiti sensibili. Le reazioni che non coinvolgono il sistema immunitario sono

dovute ad alimenti che contengono tossine, composti farmacologicamente attivi o alimenti affetti da contaminazione microbiologica. In questi casi la reazione avversa può riferirsi a una risposta fisiologica avversa a proprietà intrinseche dell'alimento (cioè presenza di contaminante tossico e / o di componente attivo farmacologico nella matrice alimentare). Queste reazioni possono essere sviluppate da tutti gli individui se l'assunzione del contaminante è sufficiente, per il soggetto considerato, ad innescare l'effetto negativo. Alcune di queste reazioni avverse alimentari possono imitare gli effetti di una reazione allergica. Ad esempio, la sindrome sgombroide è un avvelenamento pseudo-allergico causato dal consumo di pesce non adeguatamente conservato.

Pertanto, il termine ipersensibilità alimentare deve essere utilizzato preferenzialmente quando si fa riferimento all'intolleranza o all'allergia alimentare allo scopo di descrivere qualsiasi reazione riproducibile, anormale, non psicologicamente mediata al consumo di cibo.

L'allergia alimentare si riferisce a una risposta immunologica anormale, specifica e riproducibile, legata all'ingestione di un alimento. Si verifica in individui suscettibili che a contatto con alcuni componenti dell'alimento (principalmente proteine glicosilate) hanno reazioni immediate o ritardate di diversa gravità (Sicherer and Sampson, 2007; Valenta et al., 2015; Sathe et al., 2016).

Come detto le reazioni allergiche sono riproducibili e spesso non sono dose-dipendenti. L'allergia alimentare più comune è stata osservata per prodotti alimentari come latte, uova, arachidi, soia, grano, noci, pesci e crostacei.

Esiste poi un altro meccanismo che può portare a una rottura della tolleranza alimentare che può verificarsi nei pazienti con allergia respiratoria ai pollini; in questo caso l'allergia alimentare è legata alla cross-reattività tra pollini e alimenti e rappresenta un'altra grande classe di individui sensibili con un'allergia alimentare a frutta e verdura. In questo caso, la reazione allergica si verifica nella mucosa orale ed è stata denominata sindrome orale allergica (SOA).

Per questo motivo gli individui allergici al polline a volte devono anche stare attenti a ciò che mangiano: una semplice mela, una pesca o un'invitante fragola possono essere pericolose per chi è allergico alla betulla, così come i pomodori, le patate e gli agrumi possono irritare le labbra e il palato di chi è allergico alle graminacee. Questo fenomeno si verifica perché molti alimenti contengono molecole proteiche strutturalmente simili a quelle che si trovano nel polline. Queste molecole vengono riconosciute dal sistema immunitario, innescando così l'inizio della reazione allergica alimentare. In questi casi, gli individui allergici al polline possono produrre anticorpi IgE verso proteine alimentari che hanno una struttura molecolare altamente simile a quella degli allergeni respiratori (reazione crociata). In questo caso avviene prima la sensibilizzazione al polline e successivamente la sensibilizzazione all'allergene alimentare cross-reattivo. La frequenza di SOA si verifica nel 5-8% dei pazienti con allergia ai pollini e dipende dal tipo di polline a cui l'individuo è sensibilizzato (Muluk and Cingi, 2018).

Tuttavia, è importante sottolineare che non tutte le persone allergiche al polline hanno necessariamente un'allergia crociata al cibo, e anche che non tutti gli alimenti elencati nella Tabella 1 danno allergie a una singola persona. Per questi motivi è importante che sia solo

lo specialista a indicare caso per caso se e quale dieta seguire, anche al fine di limitare il rischio di squilibri nutrizionali.

Le percezioni delle reazioni avverse al cibo da parte della popolazione sono molto comuni. Molti studi hanno dimostrato che, sebbene circa il 20-30% della popolazione creda di sviluppare sintomi legati al consumo di alimenti, solo il 2-3% dei soggetti ha mostrato una reazione avversa positiva al cibo clinicamente testata. L'AA può manifestarsi già in età pediatrica oppure insorgere in età adulta: nel primo caso spesso regredisce (come ad esempio nel caso del latte e delle uova), mentre se l'AA compare successivamente tende a persistere per tutta la vita. La prevalenza dell'allergia alimentare nella popolazione generale è stata stimata tra il 2-4%. Nei bambini la prevalenza è intorno al 6-8% e l'allergia al latte vaccino e alle uova, come già accennato, sono le forme più importanti; negli adulti, invece, si evidenzia la maggiore prevalenza di allergie alimentari nei confronti di crostacei e arachidi. Questa differenza di sensibilizzazione alle proteine alimentari tra adulti e bambini può essere attribuita allo sviluppo incompleto, durante la prima infanzia, del sistema immunitario gastrointestinale che è ancora immaturo con una fisiologia intestinale incompleta. Un intestino completamente sviluppato possiede infatti una serie di barriere difensive che impediscono agli alimenti, a sostanze potenzialmente nocive e ai microrganismi di penetrare ulteriormente e venire in contatto con i mastociti (Iewala et al., 2018; Groschwitz and Hogan, 2009).

Bibliografia

Andreas, L. Allergenicity of Food and Impact of Processing. In: Novel Food Processing. 2009; pp. 459-478. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press.

Jackson WF Food Allergy. International life Science Institute (ILSI). 2003; pp. 1-40. Available at: https://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/C2003Food_All.pdf

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5): 1016-1025.

Sicherer, SH and Sampson, HA. Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007; 120: 491-503.

Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology.* 2015; 148(6): 1120-1131.

Sathe SK, Liu C., Zaffran, VD. Food Allergy. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016; 7: 191-220.

Muluk NBC and Cingi C. Oral allergy syndrome. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2018, 32(1): 27-30. doi.org/10.2500/ajra.2018.32.4489

Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20: 17: 1-6. [doi:10.1007/s11894-018-0624-y](https://doi.org/10.1007/s11894-018-0624-y)

Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(1): 3-20. [doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038).

2.0 Meccanismi delle allergie alimentari

L'allergia alimentare è una reazione immunologica contro un allergene che si verifica subito dopo aver ingerito del cibo/uno specifico alimento. Come riportato in Figura 1, i meccanismi coinvolti nell'allergia alimentare possono essere mediati da IGE, non IgE mediati o misti (IgE e non IgE mediati).

La maggior parte dei casi di allergia alimentare riguarda la produzione di anticorpi noti come immunoglobuline E (IgE) e lo sviluppo di una rete di interazioni tra vari tipi di cellule e mediatori chimici, producendo sintomi immediati (o reazione di ipersensibilità di tipo I). La forma più grave di allergia mediata da IgE è l'anafilassi (Jimenez-Rodriguez et al. 2012; Yu et al., 2016; Wasserman et al., 2018; Anvari et al., 2019) che nei casi più gravi può anche portare ad eventi fatali.

Generalmente pochi alimenti (latte, uova, arachidi, frutta a guscio, pesce, crostacei, frumento e soia) come descritto anche nel paragrafo alimenti allergenici, possono essere la causa delle principali reazioni allergiche, ed è interessante notare che gli allergeni contenuti in questi alimenti hanno caratteristiche comuni:

- i) glicoproteine idrosolubili con peso molecolare compreso tra 10 e 70 kD;
- ii) molecole relativamente stabili al calore, agli acidi e agli enzimi digestivi.

Un altro meccanismo riconosciuto nell'allergia alimentare è l'allergia non mediata dalle IgE (ipersensibilità di tipo IV), che si sviluppa ore o addirittura giorni dopo l'esposizione (la cosiddetta allergia cellulo-mediata ritardata) (Nowak-Węgrzyn et al. 2015). Questa tipologia è meno caratterizzata rispetto alle allergie mediate da IgE ma è tipicamente dovuta a infiammazione cronica. In questo caso, le interazioni tra cellule e mediatori chimici, piuttosto che gli anticorpi, sono i meccanismi responsabili dello sviluppo di questo tipo di allergia. Le reazioni di tipo IV possono probabilmente verificarsi in risposta a una serie di alimenti ingeriti e possono portare a diversi sintomi in varie parti del corpo, inclusi pelle, intestino e altri organi. Tali reazioni ritardate sono molto più difficili da indagare e diagnosticare e in questo caso eosinofili e cellule T sembrano svolgere un ruolo chiave causando l'infiammazione della zona colpita.

Gli anticorpi (immunoglobuline) sono proteine prodotte dai linfociti B (un tipo di globuli bianchi) in risposta alla presenza di proteine o glicoproteine estranee al corpo (antigeni o allergeni) (Burton and Oettgen, 2011). La capacità biologica degli anticorpi è quella di contrastare l'infezione da batteri, protozoi e virus. Il corpo/L'organismo mantiene la funzione di produrre anticorpi contro uno specifico antigene talvolta per tutta la vita; l'entità di questa risposta può variare in relazione ai diversi antigeni e ai diversi livelli di esposizione.

Anche se molti tipi di anticorpi sono protettivi, la formazione inappropriata o eccessiva di anticorpi può portare a malattie. I potenziali allergeni sono presenti in molte sostanze che possono essere inalate o ingerite o entrare in contatto con il corpo/l'organismo, inclusi acari della polvere domestica, pollini, muffe e, ovviamente, alimenti, che possono portare alla produzione indesiderata di anticorpi in individui suscettibili.

Gli anticorpi appartengono alle cinque classi strutturali di immunoglobuline: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Nell'uomo, le IgE prodotte dai linfociti B in seguito all'esposizione a un allergene,

sono parte integrante della risposta allergica e circolano in tutto il corpo. Le IgE hanno un'affinità per una parte specifica della molecola dell'antigene (noto come epitopo), mentre l'altra estremità della molecola di IgE ha un'affinità per la superficie delle cellule immunitarie, compresi i mastociti. Quando le molecole di IgE si legano ai recettori presenti sulla superficie dei mastociti, si dice che i mastociti sono sensibilizzati all'allergene specifico che ha provocato la produzione di IgE. Una volta che i mastociti sono già stati sensibilizzati contro un antigene, sulla loro superficie rimangono, legate ai recettori, le IgE specifiche per quell'antigene.

La successiva riesposizione dei mastociti sensibilizzati allo stesso allergene (o anche allo stesso epitopo di un allergene diverso) porta ad un riconoscimento immediato dell'antigene accompagnato dalla veloce ed efficace degranulazione del mastocita (Galli e Tsai, 2012; Sicherer et al. 2014; Anvari et al. 2019). Per l'innescò di questo meccanismo è sufficiente che l'allergene formi un ponte tra due IgE adiacenti legate alla superficie del mastocita con l'effetto del rilascio di mediatori chimici, quali istamina, serotonina, leucotrieni e altri composti bioattivi. Il rilascio di questi composti porta ad una risposta infiammatoria immediata, che si traduce in gonfiore locale, prurito, arrossamento e calore (Hogan et al. 2012).

I mastociti (sparsi sotto la superficie della pelle, le superfici mucose della bocca, dell'intestino, degli occhi, del naso e del tratto respiratorio inferiore) e dei basofili (che circolano nel sangue in tutto il corpo) hanno una reazione sia locale che diffusa quando sono attivati dopo aver incontrato l'allergene alimentare.

Diversi altri tipi di cellule hanno importanti ruoli nella risposta allergica immediata: i mastociti e i linfociti T rilasciano mediatori che stimolano i linfociti B a produrre altre IgE. Inoltre, i linfociti T stimolano gli eosinofili a migrare verso l'area infiammata e la loro attivazione porta al rilascio di altre sostanze tossiche (proteine citotossiche) che contribuiscono e intensificano la risposta infiammatoria e di conseguenza la severità della reazione allergica. Alcuni alimenti, come detto in precedenza, possono contenere sostanze che inducono i mastociti a rilasciare istamina e altri mediatori (ananas, fragole, albume, alcuni additivi alimentari, pesce non conservato correttamente) che possono produrre effetti sistemici simili a quelli prodotti in una reazione allergica mediata da IgE (note come "pseudo-allergic reactions" ovvero reazioni pseudo allergiche).

Bibliografia

Anvari, S., Miller, J., Yeh, CY. et al. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2019; 57: 244. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3>

Yu, W.; Hussey Freeland, D.M.; Nadeau, K.C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(12), 751–765. doi: 10.1038/nri.2016.111.

Waserman, S.; Bégin, P.; Watson, W. IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14, 55 doi:10.1186/s13223-018-0284-3.

Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(5): 1114-24. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025. PMID: 25956013.

Burton, O.T.; Oettgen, H.C. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2011; 242(1): 128–143. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x

Galli, S.J.; Tsai, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012; 18(5): 693–704. doi: 10.1038/nm.2755

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014; 133(2): 291–307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.

Hogan SP, Wang YH, Strait R, Finkelman FD. Food-induced anaphylaxis: mast cells as modulators of anaphylactic severity. *Semin Immunopathol.* 2012.;34(5): 643–53. doi: 10.1007/s00281-012-0320-1

Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018; 11:121-142. doi: 10.2147/JAA.S159411.

3.0 La “*Cross-reactivity*”

Anche se gli alimenti sono fonte di sostanze potenzialmente allergeniche, l'allergia alle sostanze inalate sembra essere più comune dell'allergia alimentare in quanto nei meccanismi dell'allergia alimentare l'intestino gioca un ruolo chiave creando una serie di barriere difensive, che evitano in gran parte il contatto delle sostanze presenti negli alimenti con i mastociti nella parete intestinale (Groschwitz and Hogan, 2009). Inoltre, è dimostrato che negli adulti l'80% di tutti i casi di allergia alimentare sono preceduti da sensibilizzazione (clinica o subclinica) ad allergeni respiratori (Popescu, 2015).

La risposta generata alla prima esposizione a un antigene, attraverso l'intestino o altrove, può assumere una delle seguenti tre forme principali e l'individuo può:

- diventare “tollerante” all'antigene, non producendo alcuna risposta immunitaria ad esso alla successiva esposizione;
- diventare “sensibilizzato” all'antigene, sviluppando una risposta mediata da IgE che può portare a sintomi indesiderati alla successiva esposizione:
 - sviluppare una risposta immunitaria, comportando la produzione di altri tipi di immunoglobuline (es. IgG), che possono riapparire alla conseguente esposizione, senza necessariamente portare a sintomi.

Alcuni individui hanno una tendenza personale o familiare a produrre anticorpi IgE in risposta all'esposizione a basse dosi di antigeni attraverso l'intestino e a sviluppare sintomi tipici alla riesposizione, come asma, rinite, orticaria o altre risposte immediate, compresa l'anafilassi. La quantità di allergene necessaria per la sensibilizzazione è difficile da stabilire così come la valutazione di una relazione tra la dose e effetto allergenico.

La corrispondenza di un anticorpo al suo antigene è specifica, ma nell'interazione anticorpo-antigene è coinvolto solo l'epitopo, non l'intera molecola dell'antigene. Se un altro antigene ha un epitopo molto simile, può essere riconosciuto e legato dallo stesso anticorpo, determinando una reazione crociata o una reazione di allergenicità crociata. Questo tipo di reazioni allergiche avvengono con l'esposizione a un secondo antigene (esempio di natura alimentare) in un individuo già sensibilizzato a un diverso allergene (es proveniente da

pollini): i due allergeni provenienti da diverse fonti avranno in comune delle strutture molto simili dei loro epitopi che saranno riconosciuti e non distinti dal sistema immunitario.

Naturalmente, un individuo può anche essere sensibilizzato in modo indipendente a più di un allergene non correlato. È importante distinguere tale co-sensibilizzazione dalla vera allergia crociata.

La reattività crociata è definita come caratteristiche cliniche che rivelano la reattività a una fonte senza precedente esposizione (Ferreira et al., 2004). La co-sensibilizzazione indica un'autentica sensibilizzazione a più di una fonte di allergeni che non è dovuta a reattività crociata, non essendo mediata da anticorpi specifici ad uno stesso epitopo (Canonica et al. 2014; Sampson et al., 2014). Popescu (2015) bene evidenzia da dati di letteratura (Egger et al., 2006; Han et al., 2012; Canonica et al.2013; Popescu, 2014) quali sono le più importanti famiglie di proteine, che sono coinvolte nella reattività crociata tra aeroallergeni e allergeni alimentari.

Ad esempio, la sensibilizzazione al polline di betulla può portare ad allergia orale a vari frutti. Sono stati descritti molti altri esempi di reattività crociata (Werfel et al., 2015). Nella Tabella 1 sono indicati le principali reazioni crociate tra alimenti e pollini, definiti in inglese come Pollen-Food syndrome (PFS) (Ferreira et al., 2004). La cross-reattività tra pollini e alimenti è responsabile della Sindrome Orale Allergica (SOA), un particolare tipo di AA causata da allergeni ubiquitari nel mondo vegetale. In un soggetto allergico a pollini, l'assunzione di alimenti di origine vegetale può determinare l'immediata comparsa di lieve edema, prurito e/o bruciore localizzati al cavo orale. Gli alimenti più frequentemente causa di questi fenomeni sono: mela, pera, pesca, carota, melone. In questi casi la cottura dell'alimento generalmente determina l'inattivazione dell'allergene responsabile e consente l'assunzione dell'alimento senza alcuna reazione avversa.

| ALLERGENO AMBIENTALI | FRUTTA | VEGETALI | FRUTTA A GUSCIO | SPEZIE | LEGUMI E ALTRI ALIMENTI |
|------------------------------------|--|--|---------------------------|--|--|
| POLLINE DEGLI ALBERI (es. Betulla) | Mela, Albicocca, Ciliegia, Kiwi, Nettareina, Pesca, Prugna, Prugna secca, Fragola, Litchi, Giaca, Caco, Pomodoro | Carota, Sedano Rapa, Sedano, Pepe verde, Patate, Pastinaca | Noce, Mandorla, Nocciola, | Basilico, Cumino, Anice, Aneto, Timo, Pepe, Dragoncello, Paprika, Finocchio, Maggiorana, Origano, Prezzemolo, Coriandolo | Fagioli, Piselli, Soia, Arachidi, Lenticchie, Semi di girasole |
| POLLINE DA GRAMINACEE | Kiwi, Pomodoro Arancio, Melone, Anguria, Dattero | Patate | | | Piselli, Arachidi, Semi di Girasole, Farina, Crusca, Legumi |
| POLLINE DI ARTEMISIA | Mango, Uva, Ananas, Avocado, | Sedano rapa, Pastinaca, Carota Sedano, | Castagna | Basilico, Cumino, Anice, Aneto, Timo, | Semi di girasole, Camomilla |

| | | | | | |
|------------------------|--|--------------------------------|--|--|--|
| | Banana, Pomodoro, Litchi, Pesca, Anguria, Melone, Mela, Arancia | Cipolla, Pepe verde, Patate | | Pepe, Dragoncello, Paprika, Finocchio, Maggiorana, Origano, Prezzemolo, Senape, Coriandolo | |
| POLLINE DA AMBROSIA | Melone, Banana, Anguria | Zucchine, Cetriolo | | | |

Tabella 1. Schema delle reazioni crociate (adattato da Sampson et al. 2014; Werfel et al., 2015).

Tali osservazioni spiegano anche l'allergenicità crociata comunemente osservata tra diversi tipi di crostacei, inclusi gamberi, gamberetti, granchi e aragoste, o tra le uova di diversi uccelli e tra le proteine del latte vaccino e le proteine del latte di pecora e capra. Alcune reazioni crociate sono comuni a diversi animali o gruppi di piante che hanno una particolare quantità di proteine condivise. Ad esempio, gli anticorpi sviluppati contro la proteina degli acari della polvere domestica possono avere una reazione crociata con la tropomiosina simile che si trova nei crostacei e nei molluschi. Infatti, fenomeni di cross-reattività sono stati osservati non solo tra i diversi crostacei (aragosta, granchio, etc.) e molluschi (seppie, etc), ma anche con acari della polvere ed alcuni insetti (Besler et al., 2001).

Bibliografia

Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015; 5(2): 31–50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31

Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy.* 2006; 61: 461–476.

Han Y, Kim J, Ahn K. Food allergy. *Korean J Pediatr.* 2012; 55: 153–158.

Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6: 1-17.

Popescu FD. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Methodol.* 2014; 4:26–45.

Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy.* 2004 Mar; 59(3):243-67.

Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5): 1016-1025.

Groschwitz KR, and Hogan SP. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. 2009 *J Allergy Clin Immunol.*; 124(1): 3–22.

Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm M, Hoffmann-Sommergruber K. (2015). Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70(9): 1079-90. doi: 10.1111/all.12666. Epub 2015 Jul 7.

Popescu F.D. (2018) Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens, in *World Journal of Methodology*, vol. 5, n. 2, 2015, pp. 31–50, DOI:10.5662/wjm.v5.i2.31. URL

Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B., et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70: 1079–90.

Besler. Determination of allergens in foods. *Trends Anal Chem* 2001; 2 (11): 662-672.

4.0 Sintomi clinici causati dalle reazioni avverse agli alimenti

Dal punto di vista della diagnosi clinica, una reazione allergica immediata a un singolo alimento è facilmente identificabile ma, generalmente, la diagnosi di reazioni avverse agli alimenti è complicata dal possibile coinvolgimento di più alimenti diversi e dalla possibilità di effetti collaterali ritardati nel tempo. Un singolo alimento può dare origine a sintomi diversi in individui diversi, o anche nello stesso individuo può dare reazioni diverse sia in funzione del tempo che della dose, e anche i meccanismi coinvolti in queste reazioni possono variare. La vera allergia alimentare spesso produce una varietà di sintomi, tra cui anafilassi (la forma più grave), orticaria, angioedema, asma, rinite, dolore addominale e vomito (Tabella 2). Le reazioni allergiche acute di solito si verificano entro pochi minuti dall'ingestione e in questo caso la storia dietetica dell'individuo rende la diagnosi relativamente semplice (Nowak-Węgrzyn et al., 2017).

Sintomi delle allergie alimentari

| | IgE mediate (reazioni immediate) | Non-IgE –medicate (reazioni ritardate) |
|--|-------------------------------------|---|
| Sistemico | | |
| Anafilassi | ✓ | |
| Gastrointestinale | | |
| Gonfiore e prurito di labbra e bocca (SOA) | ✓ | |
| Nausea | ✓ | |
| Vomito | ✓ | ✓ |
| Diarrea | ✓ | ✓ |
| Crampi intestinali | ✓ | ✓ |
| Cavo orofaringeo | | |
| Riniti | ✓ | |
| Asma | ✓ | |
| Gonfiore della laringe e delle labbra | ✓ | |
| Broncospasmo e tosse | ✓ | |
| Oppressione toracica | ✓ | |
| Broncospasmi | ✓ | |

| | | |
|------------------------|---|---|
| Cute | | |
| Pruriti | ✓ | ✓ |
| Orticaria | ✓ | |
| Eritema | ✓ | ✓ |
| Eczema | ✓ | ✓ |
| Congiuntiviti | ✓ | |
| Cardiovascolare | | |
| Presincope/sincope | ✓ | |
| Pressione bassa | ✓ | |
| Tachicardia | ✓ | |

Tabella 2. Gamma dei sintomi dovuti all'allergia alimentare. (Nowak-Węgrzyn et al., 2017)

La diagnosi delle allergie agli alimenti è comunque difficile e può essere molto complesso formularla con certezza. Infatti, la conferma diagnostica di una allergia alimentare in soggetti che ne manifestano i sintomi clinici è statisticamente confermata solo in un caso su sei. Proprio per queste difficoltà, nel caso si ipotizzi la presenza di una reazione allergica agli alimenti, è altamente sconsigliato il fai-da-te ed è anzi opportuno orientarsi verso un centro allergologico per effettuare gli esami necessari ad identificare la sostanza responsabile delle manifestazioni cliniche registrate.

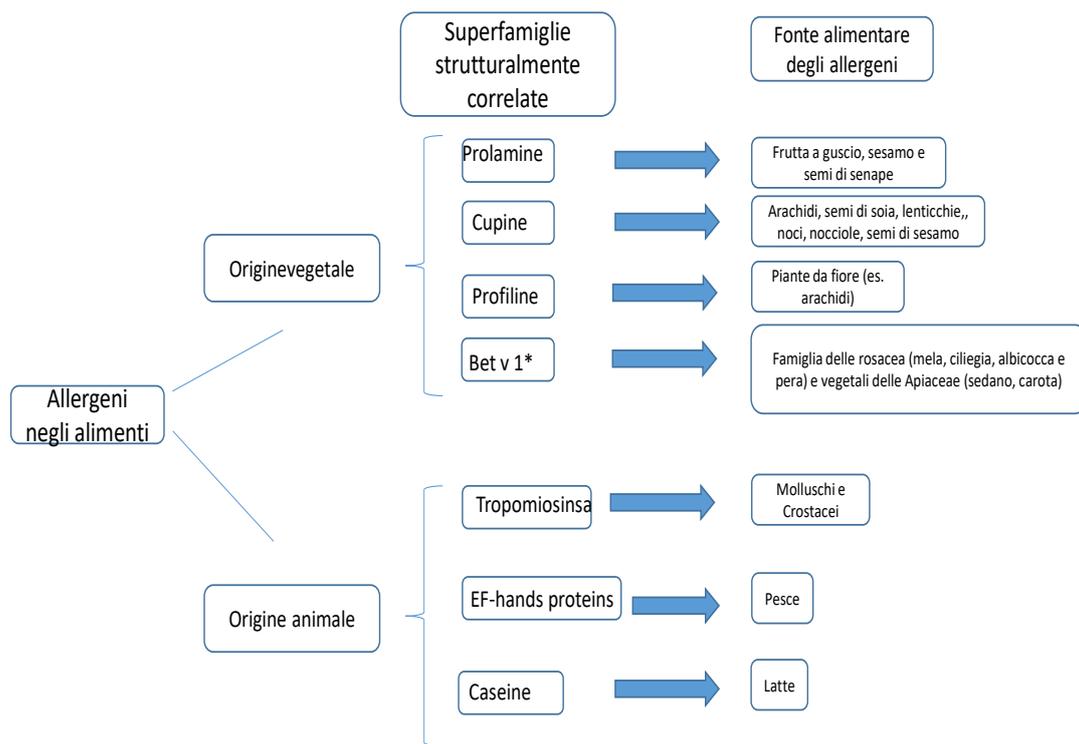
Bibliografia

Nowak-Węgrzyn A., Burks A. W., & Sampson H. A. Food Allergy and Gastrointestinal Syndromes. *Middleton's Allergy Essentials* 2017; 301–343. doi:10.1016/b978-0-323-37579-5.00012-x

5.0 Classificazione degli allergeni alimentari

La maggior parte degli allergeni alimentari appartiene solo a poche famiglie di proteine, il che indica che le strutture chimiche e le attività biologiche giocano un ruolo chiave nel determinare le proprietà allergeniche. Una classificazione delle proteine può essere basata sulla loro sequenza e sulla loro struttura tridimensionale. Hoffmann-Sommergruber e Mills (2009) hanno esaminato le famiglie di proteine sulla base delle loro caratteristiche strutturali e della loro potenziale allergenicità nell'ambito del progetto EuroPrevall.

Lo studio ha mostrato che gli allergeni alimentari sembrano essere limitati a un piccolo numero di famiglie di proteine. Lo studio di Rauder et al. (2008) infatti mostra che gli allergeni sono distribuiti in poche famiglie di proteine che possiedono un numero limitato di funzioni biochimiche. Le principali proteine coinvolte come allergeni hanno determinate funzioni biologiche come ad esempio quelle di idrolisi di proteine, polisaccaridi e lipidi, oppure proteine con funzione di legame (con ioni metallici o lipidi), di trasporto e di associazione del citoscheletro. La Figura 2 mostra le principali famiglie di proteine con attività allergenica e le relative fonti alimentari.



* Questi allergeni sono omologhi al principale allergene del polline di betulla (reattività crociata)

Figura 2. Panoramica delle più importanti famiglie di proteine con attività allergenica e delle relative fonti alimentari (Jenkins et al. 2005, 2007; Radauer et al. 2008; Hoffmann-Sommergruber et al. 2008; Hoffmann-Sommergruber and Mills, 2009).

Come riportato da Dall'Antonia et al. (2014) i recenti sviluppi degli strumenti di previsione basati sulla struttura proteica hanno fornito risultati promettenti verso una maggiore precisione e affidabilità nel determinare "a priori" l'allergenicità di una proteina.

È interessante sottolineare che, sebbene le caratteristiche strutturali delle proteine così come la loro attività biologica siano state correlate alla loro immunogenicità, non è possibile prevedere l'allergenicità di una proteina basandosi solo su questi due parametri (Breiteneder and Mills, 2005).

Per quanto riguarda i livelli soglia degli allergeni (FDA, 2006), questa varia ampiamente da individuo a individuo e probabilmente anche per lo stesso individuo varia in momenti diversi della vita. Questa variabilità rende difficile prevedere la dose più bassa di un allergene alimentare che può provocare una reazione avversa. Ad esempio Blom et al. (2013) hanno riportato le distribuzioni di dose soglia per 5 principali alimenti allergenici nei bambini: la dose di proteine alla quale è probabile che il 5% della popolazione allergica risponda con reazioni oggettive era di 1,6 mg per le arachidi, 1,1 mg per il latte vaccino, 1,5 mg per l'uovo di gallina, 7,4 mg per l'anacardo e 0,29 mg per la nocciola. Gli stessi autori sottolineano inoltre come le curve di distribuzione della soglia siano un potente strumento

per confrontare diversi alimenti allergenici e per dare informazioni importanti per quanto riguarda le decisioni precauzionali da trasferire al consumatore mediante l'etichettatura dei prodotti alimentari. Attualmente, quattordici gruppi di alimenti sono riconosciuti in tutta Europa come gli ingredienti o coadiuvanti tecnologici più comuni che causano allergie e intolleranze alimentari (nell'Allegato II e nelle sue successive modifiche come modificato dal Regolamento delegato della Commissione n. 78/2014) (Vedi paragrafo Etichettatura).

Bibliografia

Hoffmann-Sommergruber K, Mills EN. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem.* 2009; 395(1): 25-35. doi: 10.1007/s00216-009-2953-z

Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(4): 847-852.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025. PMID: 18395549.

Dall'Antonia F, Pavkov-Keller T, Zangger K, and Kellerc W. Structure of allergens and structure based epitope predictions. *Methods.* 2014; 66(1), 3-21.

Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Mills EN. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1): 163-70. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.026. PMID: 15637564.

Hoffmann-Sommergruber K., Mills E.N., Vieths S. Coordinated and standardized production, purification and characterization of natural and recombinant food allergens to establish a food allergen library. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52(Suppl. 2): S159–S165.

Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(1): 14-23. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.022. PMID: 15637541.

Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AEJ. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children, *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 113(1): 172-179.

6.0 Database e Allergeni

Il Database *Allergen Nomenclature* disponibile sul sito web (<http://www.allergen.org/>) rappresenta un database sugli allergeni approvati e riconosciuti ufficialmente. Questo è il sito ufficiale per la nomenclatura sistematica degli allergeni, approvato dalla sottocommissione per la nomenclatura degli allergeni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'Unione Internazionale delle Società Immunologiche (OMS/IUIS). La commissione, istituita nel 1984, è formata dai massimi esperti in caratterizzazione, struttura, funzione, biologia molecolare e bioinformatica degli allergeni. La nomenclatura sistematica degli allergeni è richiesta da molte riviste scientifiche *peer-review*. Nella Figura 3 è riportata l'interfaccia del Database *Allergen Nomenclature*.



ALLERGEN NOMENCLATURE

WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee
Financial contribution from IUIS, EAACI, and AAAAI organizations

[Home](#) | [Search](#) | [Tree View](#) | [Publications](#) | [Standardization](#) | [Executive Committee](#) | [Submission Form](#) | [Log In](#)

Search The Database

By Allergen Name (Three letter genus submit)

Major Taxonomic Group

By allergen source (common or scientific name)
[a space and submit gives the list of sources]

Order

Limit Search To: All allergens food allergens airborne allergens contact allergens injection allergens unknown

Biochemical Name

Display all allergenes in the database

Search Results:

Figura 3. Interfaccia del Database *Allergen Nomenclature*.

Un altro esempio è il database *COMprehensive Protein Allergen Resource (COMPARE)* (Figura 4) consultabile sul sito web (<https://comparedatabase.org/>), basato su un elenco esaustivo di allergeni proteici clinicamente rilevanti e da lavori *peer -review*, incluse le informazioni sulle citazioni e l'identificazione delle specie. Sono disponibili le descrizioni degli allergeni e delle sequenze amminoacidiche.



[ABOUT](#) [DATABASE](#) [PROCESS DEVELOPMENT](#) [TIMELINE](#) [EVENTS](#) [FAQ](#) [CONTACT US](#)

Powered by **FoodRisk.org**

COMPARE Database

SEARCH:
[Article Lookup](#) | [2019 Fasta\(PDF\)](#) | [2019 Fasta\(Text\)](#) | [Download Data](#) | [Documentation](#)

Page 1 of 105, showing 20 record(s) out of 2,081 total

| Species | Common Name | Description | Accession | Length | Year Adopted | |
|---------------------------------------|--------------------------|---|------------|--------|--------------|-------------------------------------|
| <i>Bassia scoparia</i> | Summer Cypress | Koc s 2.0101 profilin, partial | AIV43661.1 | 133 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Vachellia farnesiana</i> | Sheep'S Briar | Aca f 2 profilin, partial | AIV43662.1 | 133 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | European House Dust Mite | Putative Der p 23 | COMPARE009 | 90 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Polybia paulista</i> | Neotropical Wasp | Venom allergen antigen 5, partial Putative Poly p 5 | ANW82807.1 | 206 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Dermatophagoides farinae</i> | American House Dust Mite | Putative Der f 5 | AAP35068.1 | 132 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Tyrophagus putrescentiae</i> | Mould Mite | Putative Tyr p 5 | AAX34057.1 | 135 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Tyrophagus putrescentiae</i> | Mould Mite | Putative Tyr p 21 | AAX34059.1 | 138 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |
| <i>Triticum aestivum</i> | Bread Wheat | 0.19 family dimeric alpha-amylase inhibitor | AAV39514.1 | 124 | 2019 | <input type="button" value="VIEW"/> |

Figure 4. Interfaccia del Database COMprehensive Protein Allergen REsource (COMPARE)

Altri esempi sono descritti anche nel lavoro di Tong et al. (2009), e successivamente in quello di Radauer et al. (2017), che forniscono una fotografia dei principali database di allergeni e delle loro applicazioni.

Ad esempio, *Allergome* (<http://www.allergome.org/script/about.php>) è una raccolta completa di dati sulle molecole identificate che causano una patologia mediata da IgE (allergica, atopica) (anafilassi, asma, dermatite atopica, congiuntivite, rinite, orticaria) selezionati da riviste scientifiche internazionali e da risorse web. *AllergenOnline* (<http://www.allergenonline.org/>) fornisce l'accesso a una lista di allergeni da lavori peer-review e a un database di sequenze amminoacidiche destinato all'identificazione di proteine che possono presentare un potenziale rischio di *cross* reattività allergenica.

Lo *Structural Database of Allergenic Proteins* (SDAP) (<https://fermi.utmb.edu/>) rappresenta uno strumento per indagare la *cross* reattività tra allergeni noti, per testare le regole di allergenicità FAO/OMS per nuove proteine e per prevedere il potenziale di legame delle IgE alle proteine alimentari geneticamente modificate; attraverso il browser SDAP, è possibile recuperare informazioni relative a un allergene dai database di sequenze e strutture proteiche più comuni (SwissProt, PIR, NCBI, PDB), trovare sequenze strutturalmente simili (*structural neighbours*) per un allergene e cercare la presenza di un epitopo all'interno dell'intera collezione di allergeni.

L'*Immune Epitope Database* (IEDB) (<https://www.iedb.org/>) è uno strumento per assistere nella previsione e nell'analisi degli epitopi: un catalogo di dati sperimentali sugli epitopi di anticorpi e cellule T nel contesto di allergie e altre malattie.

In questo dossier abbiamo utilizzato il Database *Allergen Nomenclature* e il Database *COMprehensive Protein Allergen REsource* (COMPARE) per identificare possibili allergeni nei fiori selezionato nel progetto ANTEA (Najar et al. 2019). La ricerca è stata effettuata inserendo il nome scientifico della potenziale fonte di allergeni e i risultati sono dati includendo differenti parti della pianta. Attraverso la ricerca nel database COMPARE, per *crocus sativus* riferito al polline e allo stame dello zafferano (Feo et al. 1997) abbiamo trovato come allergene la proteina profilina. Nel database *Allergen Nomenclature* due proteine allergeniche: Cro s 1 e Cro s 2, rispettivamente con peso molecolare di 21 e 14 kDa sono riportate per la varietà *crocus sativus*.

Utilizzando *Allergen Nomenclature*, abbiamo trovato una corrispondenza positiva con due allergeni per un'altra specie del genere *Cucurbita*, "*Cucurbita maxima*": Cuc ma 4 (globulina 11S, 50 kDa) e Cuc ma 5 (albumina 2S, 14 kDa). Questo risultato ci fornisce un *alert* per *Cucurbita* sp. *pepo*.

Bibliografia

Najar B, Marchioni I, Ruffoni B, Copetta A, Pistelli L, Pistelli L. Volatilomic Analysis of Four Edible Flowers from Agastache Genus. *Molecules*. 2019; 24, 4480. doi:10.3390/molecules24244480.

Radauer C. Navigating through the Jungle of Allergens: Features and Applications of Allergen Databases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017; 173(1): 1-11. doi: 10.1159/000471806.

Feo F, Martinez J, Martinez A, Galindo PA, Cruz A, Garcia R, Guerra F, Palacios R. Occupational allergy in saffron workers. *Allergy*. 1997; 52(6): 633-41.

Tong JC, Lim SJ, Muh HC, Chew FT, Tammi MT. Allergen Atlas: a comprehensive knowledge center and analysis resource for allergen information. *Bioinformatics*. 2009; 25(7): 979-980. doi: 10.1093/bioinformatics/btp077.

7.0 Trasformazioni alimentari e allergenicità

La stabilità degli allergeni è definita come la capacità di mantenere la loro struttura nativa 3D durante il trattamento termico, chimico o enzimatico (proteasi) (Breiteneder e Mills, 2005). La stabilità di un allergene alimentare è determinata dalle sue caratteristiche molecolari e può essere influenzata da cambiamenti strutturali (chimici) dovute al trattamento termico (Lorenz et al., 2015; Perkar et al., 2018). Per la valutazione del potenziale allergenico delle proteine alimentari, vanno considerate le condizioni gastrointestinali, inclusi i livelli di pH e enzimi, la matrice alimentare e lo stato immunitario dell'individuo.

Bibliografia

Lorenz, A.R.; Scheurer, S.; Vieths, S. Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:18-29. doi: 10.1159/000371647. Epub 2015 May 21.

Pekar, J.; Ret, D.; Untersmayr, E. Stability of allergens. *Mol Immunol*. 2018 Aug;100:14-20. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.017. Epub 2018 Mar 30.

7.1. Effetti della trasformazione degli alimenti sull'allergenicità

Solo piccole quantità di verdure vengono consumate crude, poiché la maggior parte degli alimenti viene consumata dopo la cottura o procedure e processi di trasformazione. È ben noto che il contenuto di molecole bioattive potrebbe essere significativamente influenzato dalla lavorazione e dalla cottura degli alimenti (Amarowicz et al., 2009; Nicoli, Anese, & Parpinel, 1999). Gli alimenti e gli ingredienti alimentari sono soggetti a diversi trattamenti e processi tecnologici (per esempio bollitura, stufatura, estrusione, etc.) al fine di migliorarne l'appetibilità, favorire la digestione, inattivare microrganismi patogeni e/o distruggere le tossine. Gli alimenti vengono sottoposti a tipologie di cottura e trasformazioni semplici a casa, in ristoranti e in contesti diversi dall'industria alimentare.

Le procedure di trasformazione producono cambiamenti fisici, chimici e biochimici, che portano ad alterazioni di diversi componenti tra cui le proteine e l'allergenicità dell'epitopo. In particolare, l'epitopo presente nella matrice alimentare potrebbe essere distrutto dalla lavorazione dell'alimento o potrebbero formarsi nuovi epitopi (Thomas et al., 2007). Le tecniche di lavorazione degli alimenti possono influenzare la struttura e le proprietà chimiche delle proteine e quindi possono alterare le proprietà allergeniche delle proteine alimentari. Modifiche come il dispiegamento e l'aggregazione delle proteine, la glicosilazione e la glicazione, la proteolisi e la formazione di prodotti della reazione di Maillard sono strettamente legate al potenziale allergenico (Mills et al., 2009). La natura

della proteina, le condizioni di processo e la composizione della matrice alimentare sono i principali fattori. In particolare, il tipo e le condizioni del processo influiscono sulla struttura chimica delle proteine (Jimenez-Saiz et al., 2015). Lepski and Brockmeyer (2013) hanno discusso l'impatto della trasformazione sulla struttura degli allergeni alimentari e sull'allergenicità, con particolare enfasi sulla perdita parziale della conformazione chimica e l'impatto di nuove tecniche di trasformazione. Il parere scientifico dell'EFSA (EFSA, 2014) sottolinea come le indagini sistematiche sugli effetti della trasformazione degli alimenti sull'allergenicità siano tuttora scarse.

Verhoeckx et al. (2015) esaminando l'effetto della trasformazione degli alimenti sulle allergie causate dalla maggior parte di allergeni alimentari comuni (arachidi, noci, latte vaccino, uova di gallina, soia, grano, senape), hanno concluso che le procedure di cottura e trasformazione non annullano il potenziale allergenico degli allergeni: sebbene il riscaldamento induca cambiamenti nelle singole proteine, questi possono provocare una sensibilità allergica maggiore. In particolare, gli autori hanno riportato come attualmente solo la fermentazione microbica e l'idrolisi enzimatica o acida possono avere il potenziale per ridurre l'allergenicità annullando la sintomatologia associata; al contempo altri metodi si sono rilevati promettenti ma allo stato attuale studi più ampi sono necessari per validarne l'effetto (Verhoeckx et al., 2015). Vanga et al. (2017) hanno descritto e discusso l'impatto dei metodi di trasformazione convenzionali e innovativi sugli allergeni alimentari. Vale la pena citare il recente lavoro di Cabanillas and Novak (2019), che fornisce una panoramica sugli effetti dei metodi di trasformazione quotidiana sull'allergenicità di diversi alimenti, con focus su diverse variabili.

I metodi di trasformazione possono avere un impatto diverso verso determinati alimenti rispetto ad altri: l'attività allergenica può essere diminuita, rimanere invariata o addirittura essere aumentata dalla lavorazione degli alimenti (Mills et al., 2006). Diversi autori sottolineano la difficoltà di prevedere l'impatto della cottura e delle procedure di trasformazione sull'allergenicità considerando la molteplicità di alimenti/ingredienti allergenici in relazione alla molteplicità delle strutture proteiche allergeniche e ovviamente a come proteine di diversa natura possano essere influenzate in modo diverso dallo stesso trattamento. Da questi studi è emersa la necessità di sviluppare metodi robusti e integrati per la valutazione del rischio di allergenicità alimentare (Verhoeckx et al., 2015; Cabanillas and Novak, 2019). Diversi studi di letteratura sono focalizzati sui principali metodi di trasformazione degli alimenti e i loro effetti sul potenziale allergenico (Sathe et al., 2005; Andreas, 2009; Lopata, 2009).

Per quanto riguarda il gruppo alimentare della frutta, diversi autori riportano come alcuni frutti inducano più frequentemente reazioni allergiche se consumati con la buccia (Ahrazem et al., 2007; Pravettoni et al., 2009; Boyano-Martinez et al., 2013). È importante menzionare la review di Wang et al. (2019) sull'effetto delle condizioni pre- e post- raccolta sull'allergenicità dei frutti: le condizioni ambientali e di coltivazione (azoto, scarsità d'acqua, fattori climatici, ecc.) (Tulipani et al., 2011), nonché la varietà (Lopez- Matas et al., 2011, Dolle et al., 2012), il grado di maturazione (Schmitz-Eiberger e Matthes, 2011) e la conservazione (Wang et al., 2016) possono influenzare il potenziale di allergenicità.

Per quanto riguarda il trattamento termico, una delle reazioni principali che si verifica tra proteine e zuccheri durante negli alimenti è quella di Maillard: gli zuccheri sono legati alle

proteine da un legame covalente tra gruppi amminici liberi di aminoacidi (principalmente lisina e arginina) e i gruppi carbonilici di uno zucchero riducente. Toda et al. (2019) hanno mostrato una panoramica dei potenziali effetti dei prodotti della reazione di Maillard sia sugli effetti della digeribilità delle proteine che sulla loro immunogenicità.

Teodorowicz et al. (2017) e Gupta et al. (2018) hanno discusso i pro e i contro della reazione di Maillard nell'allergia alimentare; in particolare, Gupta et al. (2018) hanno ben schematizzato gli studi che riportano sia una maggiore allergenicità come effetto della reazione di Maillard in allergeni alimentari, come mostrato nelle uova (Heilmann et al., 2014), arachidi (Gruber et al., 2005), patate (Seo et al., 2014), merluzzo (de Jongh et al., 2013), nonché studi che riportano una ridotta allergenicità in allergeni alimentari, come mostrato nelle uova (Rupa et al., 2014), arachidi (Kroghsbo et al., 2011), nocciola (Iwan et al., 2011).

Il lavoro di Verma et al. (2012), ha descritto l'impatto del trattamento termico sugli allergeni dei legumi ed esplorato varie possibilità per ridurre o eliminare l'allergenicità dei legumi utilizzando diverse metodologie come autoclavaggio, riscaldamento a microonde, lessatura, pastorizzazione, inscatolamento o cottura a vapore. Questi ultimi possono ridurre, eliminare o aumentare il potenziale allergenico di un legume, ma nella maggior parte dei casi è stata segnalata una riduzione al minimo del potenziale allergenico. Ad esempio, diversi studi hanno riportato come l'ebollizione abbia un piccolo effetto sull'allergenicità dei legumi (Cualdrado et al., 2009; Pastorello et al., 2010; Kasera et al., 2013, Bogdanov et al., 2016), anche se sono state segnalate reazioni allergiche dopo l'inalazione dei vapori (in seguito alla cottura di legumi) in pazienti sensibilizzati (Vitaliti et al., 2012).

Cabanillas et al. (2018) descrive gli effetti del trattamento termico sulle proprietà allergeniche dei legumi (in particolare soia e arachidi); gli autori inoltre riassumono gli effetti di ebollizione, tostatura e frittura e la *cross* reattività IgE di arachidi, soia, lupino e altri legumi.

Per quanto riguarda le risposte allergiche indotte da alcune proteine dell'uovo (cioè le proteine ovomucoide, ovoalbumina, ovotransferrina, lisozima, α -livetina e lipoproteina YGP42), sono stati studiati trattamenti come cottura, idrolisi enzimatica e trattamento ad alta pressione per ridurre l'allergenicità legata ai cambiamenti conformazionali delle proteine (Chang et al., 2018).

Altre tecnologie non termiche come ultrasuoni, irradiazione, plasma freddo, campo elettrico pulsato e trattamenti ad alta pressione possono influenzare la struttura delle proteine, e quindi la loro solubilità e le loro proprietà funzionali (Esteghlal et al., 2019).

Ad esempio, Huang et al. (2014) hanno esaminato la potenziale utilità del trattamento ad alta pressione nel ridurre l'allergenicità alimentare di alcune famiglie di proteine. Il recente lavoro di Yang et al. (2018) ha mostrato un caso studio sulla degradazione dei principali allergeni e sulla riduzione dell'allergenicità della farina di soia attraverso la fermentazione allo stato solido con microrganismi.

Un esempio importante dell'effetto delle attività enzimatiche sulla risposta allergica è dato dal gruppo alimentare del latte e i suoi derivati. E' stato dimostrato che il 58% dei pazienti allergici alle proteine del latte risultava tollerare formaggi (Parmigiano Reggiano) con elevato grado di stagionatura (Alessandri et al., 2012) facendo ipotizzare per questi prodotti un potenziale ruolo immunonutrizionale (Grimaldi et al., 2016). Anche in questo caso l'effetto delle attività enzimatiche non è estrapolabile a tutte le classi di formaggi in quanto

funzione sia del tipo di prodotto preso in considerazione che dal grado di idrolisi e degradazione delle proteine.

Bibliografia

Huang HW, Hsu CP, Yang BB, Wang CY. Potential Utility of High-Pressure Processing to Address the Risk of Food Allergen Concerns. *Comprehensive Reviews in Food Science and Technology*. 2014; 13(1): 78-90

Chang C, Lahti T, Tanaka T, Nickerson MT. Egg proteins: fractionation, bioactive peptides and allergenicity. *J Sci Food Agric*. 2018; 98(15): 5547-5558. doi: 10.1002/jsfa.9150.

Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-Reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2018; 62(1): 1-40. doi: 10.1002/mnfr.201700446.

Amarowicz R, Carle R, Dongowski G, Durazzo A, Galensa R, Kammerer D, Maiani G, et al. Influence of postharvest processing and storage on the content of phenolic acids and flavonoids in foods. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2018; 53, S151–S183.

EFSA, 2014. Scientific opinion on the evaluation of allergenic foods and food ingredients for labelling purposes. *EFSA J*. 12, 3894.

Gupta RK, Gupta K, Sharma A, Das M, Ansari IA, Dwivedi PD. Maillard reaction in food allergy: Pros and cons. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58(2): 208-226. doi: 10.1080/10408398.2016.1152949

Nicoli MC, Anese M, Parpinel M. Influence of processing on the antioxidant properties of fruit and vegetables. *Trends in Food Science and Technology*. 1999; 10: 94–100.

Mills ENC, Mackie AR. The impact of processing on allergenicity of food. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 8, 249–253.

Vanga SK, Singh A, Raghavan V. Review of conventional and novel food processing methods on food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(10): 2077-2094. doi: 10.1080/10408398.2015.1045965

Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S, et al. Food processing and allergenicity. *Food and Chemical Toxicology* 2015; 80, 223–240.

Lepski S, Brockmeyer J. Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 57, 145–152. doi: 10.1002/mnfr.201200472

Cabanillas B, Novak N. Effects of daily food processing on allergenicity, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019; 59(1): 31-42. doi:10.1080/10408398.2017.1356264

Jiménez-Saiz R, Benedé S, Molina E, López-Expósito I. Effect of processing technologies on the allergenicity of food products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015; 55(13): 1902-1917. doi: 10.1080/10408398.2012.736435

Mills ENC, Sancho A, Kostyra H. The effect of food processing on allergens. 2006. In book: *Managing allergens in food* Chapter: The effect of food processing on allergens Publisher: Woodhead Publishing Editors: Mills C., Wichers H.J., Hoffmann-Somergruber K-

Wang J, Vanga SK, Raghavan V. Effect of pre-harvest and post-harvest conditions on the fruit allergenicity: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2019; 59(7): 1027-1043. doi: 10.1080/10408398.2017.1389691

Ahrazem, O., L. Jimeno, G. Lopez-Torrejon, M. Herrero, J. L. Espada, R. Sanchez-Monge, O. Duffort, D. Barber, and G. Salcedo. Assessing allergen levels in peach and nectarine cultivars. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2007, 99:42–47.

Boyano-Martinez T, Pedrosa M, Belver T, Quirce S, Garcia-Ara C. Peach allergy in Spanish children: Tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24: 168–72.

Pravettoni V, Primavesi L, Farioli L, Brenna OV, et al. Tomato allergy: Detection of IgE-binding lipid transfer proteins in tomato derivatives and in fresh tomato peel, pulp, and seeds. *J. Agric. Food Chem* 2009, 57: 10749–10754.

Tulipani S, Marzban G, Herndl A, Laimer M, Mezzetti B, Battino M. Influence of environmental and genetic factors on healthrelated compounds in strawberry. *Food Chem* 2001; 124: 906–913.

Lopez-Matas M A, Larramendi CH, Ferrer A, Huertas AJ, Pagan JA, et al. Identification and quantification of tomato allergens: In vitro characterization of six different varieties. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2011; 106: 230–238.

Dolle S, Lehmann K, Schwarz D, Weckwert W, et al. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin. Exp. Allergy*. 2001; 41: 1643–165.

Schmitz-Eiberger M, Matthes A. Effect of harvest maturity, duration of storage and shelf life of apples on the allergen Mal d 1, polyphenoloxidase activity and polyphenol content. *Food Chem*. 2011; 127:1459– 1464.

Wang J, Liang S, Ma H, Zhang P, Shi W. Effects of ethephon on fresh In-Husk walnut preservation and its possible relationship with phenol metabolism. *J. Food. Sci* 2016; 81: C1921–C1927.

Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, and al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: International workshop report. *Food Chem. Toxicol.* 2007; 45: 1116–1122.

Lopata AL, Lehrer S B. New insights into seafood allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 9: 270–277.

Andreas, L. Allergenicity of Food and Impact of Processing. In: *Novel Food Processing*. 2009; pp. 459–478. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press.

Sathe SK, Teuber SS Roux KH. Effects of food processing on the stability of food allergens. *Biotechnol.* 2005; 23: 423–429.

Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. Impact of thermal processing on legume allergens. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012; 67(4): 430–41. doi: 10.1007/s11130-012-0328-7

Cuadrado C, Cabanillas B, Pedrosa MM, Varela A, et al. Influence of thermal processing on IgE reactivity to lentil and chickpea proteins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009; 53:1462–68.

Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Primavesi L, Scibilia J, et al. Green bean (*Phaseolus vulgaris*): A new source of IgE-binding lipid transfer protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010; 58: 4513–16.

Kasera R, Singh AB, Lavasa S, Nagendra K, Arora N. Purification and immunobiochemical characterization of a 31 kDa crossreactive allergen from *Phaseolus vulgaris* (kidney bean). *PLoS One*. 2013; 8: e63063.

Vitaliti G, Morselli I, Di Stefano V, Lanzafame A, La Rosa M, Leonardi S. Urticaria and anaphylaxis in a child after inhalation of lentil vapours: a case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2012; 38:71. doi: 10.1186/1824-7288-38-71

Toda M, Hellwig M, Henle T, Vieths S. Influence of the Maillard Reaction on the Allergenicity of Food Proteins and the Development of Allergic Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(1): 4. doi: 10.1007/s11882-019-0834-x

Teodorowicz M, van Neerven J, Savelkoul H. Food Processing: The Influence of the Maillard Reaction on Immunogenicity and Allergenicity of Food Proteins. *Nutrients.* 2017; 9: 835. doi:10.3390/nu9080835

Esteghlal S, Gahruie HH, Niakousari M, Barba FJ, Bekhit AE, Mallikarjunan K, Roohinejad S. Bridging the Knowledge Gap for the Impact of Non-Thermal Processing on Proteins and Amino Acids. *Foods.* 2019;8(7): 262. doi: 10.3390/foods8070262

Heilmann M, Wellner A, Gadermaier G, Ilchmann A, Briza P, Krause M, Henle T. Ovalbumin modified with pyrrolidine, a Maillard reaction product, shows enhanced T-cell immunogenicity. *J. Biol. Chem.* 2012; 289(11): 7919–7928.

Gruber P, Becker WM, Hofmann T. Influence of the Maillard reaction on the allergenicity of rAra h 2, a recombinant major allergen from peanut (*Arachis hypogaea*), its major epitopes, and peanut agglutinin. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53: 2289–2296.

Seo S, L'Hocine L, Karboune S. Allergenicity of potato proteins and of their conjugates with galactose, galactooligosaccharides, and galactan in native, heated, and digested forms. *J. Agric. Food Chem.* 2014; 62(16): 3591–3598.

De Jongh HH, Robles, CL, Timmerman E, Nordlee JA, et al. Digestibility and IgE-binding of glycosylated codfish parvalbumin. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013 756789.

Rupa P, Nakamura S, Katayama S, Min Y. (a) Effects of ovalbumin glycoconjugates on alleviation of orally induced egg allergy in mice via dendritic-cell maturation and T-cell activation. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014; 58: 405–417.

Rupa P, Nakamura S, Katayama S, Mine Y. (b) Attenuation of allergic immune response phenotype by mannosylated egg white in orally induced allergy in BALB/c mice. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62 (39): 9479–9487.

Krogsho S, Rigby NM, Johnson PE, Adel-Patient K, et al. Assessment of the sensitizing potential of processed peanut proteins in Brown Norway rats: roasting does not enhance allergenicity. *PLoS One.* 2014; 7, 9(5): e96475. doi: 10.1371/journal.pone.0096475

Iwan M, Vissers YM, Fiedorowicz E, Kostyra H, Kostyra E, Savelkoul HF, Wichers H. J. Impact of Maillard reaction on immunoreactivity and allergenicity of the hazelnut allergen Cor a 11. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59: 7163–7171.

Yang A, Zuo L, Cheng Y, Wu Z, Li X, Tong P, Chen H. Degradation of major allergens and allergenicity reduction of soybean meal through solid-state fermentation with microorganisms. *Food Funct.* 2018;9(3): 1899-1909. doi: 10.1039/c7fo01824j

Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. PLoS One. 2012; 7(7): e40945. doi:10.1371/journal.pone.0040945

Grimaldi G, Nocerino R, Paparo L, Cosenza L, et al. The potential immunonutritional role of parmigiano reggiano cheese in children with food allergy. Progress in Nutrition. 2016; 18(1): 3-7.

8.0 Etichettatura e Novel Foods: regolamentazione europea

8.1. Etichettatura

La Direttiva sull'Etichettatura (2000/13/EC), con successivi emendamenti, è il solo documento della legislazione UE specificamente riferito ad alimenti allergenici. Questa richiede che i produttori dichiarino tutti gli ingredienti presenti nei cibi preconfezionati distribuiti nell'UE, con poche eccezioni. Questa direttiva ha subito numerosi aggiornamenti in relazione all'elenco degli allergeni. I due emendamenti più importanti sono:

- La Direttiva 2003/89/EC (con successivi emendamenti) ha introdotto l'Allegato IIIa, che consiste di una lista di 14 alimenti allergenici che devono essere obbligatoriamente riportati in etichetta, quando presenti in un prodotto, come segue:
 - *Cereali contenenti glutine (es. frumento, segale, orzo, avena, spelta, kamut e loro varietà ibride) e prodotti derivati*
 - *Crostacei e prodotti derivati*
 - *Uova e prodotti derivati*
 - *Pesce e prodotti derivati*
 - *Arachidi e prodotti derivati*
 - *Soia e prodotti derivati*
 - *Latte e prodotti derivati (incluso lattosio)*
 - *Frutta a guscio, es. mandorle, nocciole, noci, anacardi, noci Pecan, noci Brasiliane, pistacchi, noci Macadamia, noci del Queensland e prodotti derivati*
 - *Sedano e prodotti derivati*
 - *Senape e prodotti derivati*
 - *Sesamo e prodotti derivati*
 - *Anidride solforosa e solfiti a concentrazioni superiori a 10 mg/kg o 10 mg/L espresse come SO₂.*
 - *Lupino e prodotti derivati*
 - *Molluschi e prodotti derivati*

- La Direttiva 2007/68/EC contiene il più recente emendamento all'allegato IIIa, ed elenca tutti gli alimenti allergenici che devono essere riportati in etichetta, così come una serie di prodotti da questi derivati, la cui dichiarazione non è obbligatoria.

Il sito web dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) fornisce informazioni sull'etichettatura degli alimenti allergenici in Europa. Il Regolamento (EU) N. 1169/2011 richiede di fornire informazioni sull'allergenicità dei cibi sia preconfezionati che non confezionati, quando gli allergeni sono intenzionalmente incorporati negli alimenti come ingredienti. La presenza di allergeni così introdotti in un alimento non è soggetta ad alcuna soglia massima di concentrazione (ad eccezione dell'anidride solforosa e dei solfiti). Allergeni presenti come ingredienti in un alimento devono essere dichiarati in etichetta anche se in tracce (https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/codex_ccfl_cl-2018-24_ann-02.pdf). La Figura 5 sintetizza i criteri standard di etichettatura.

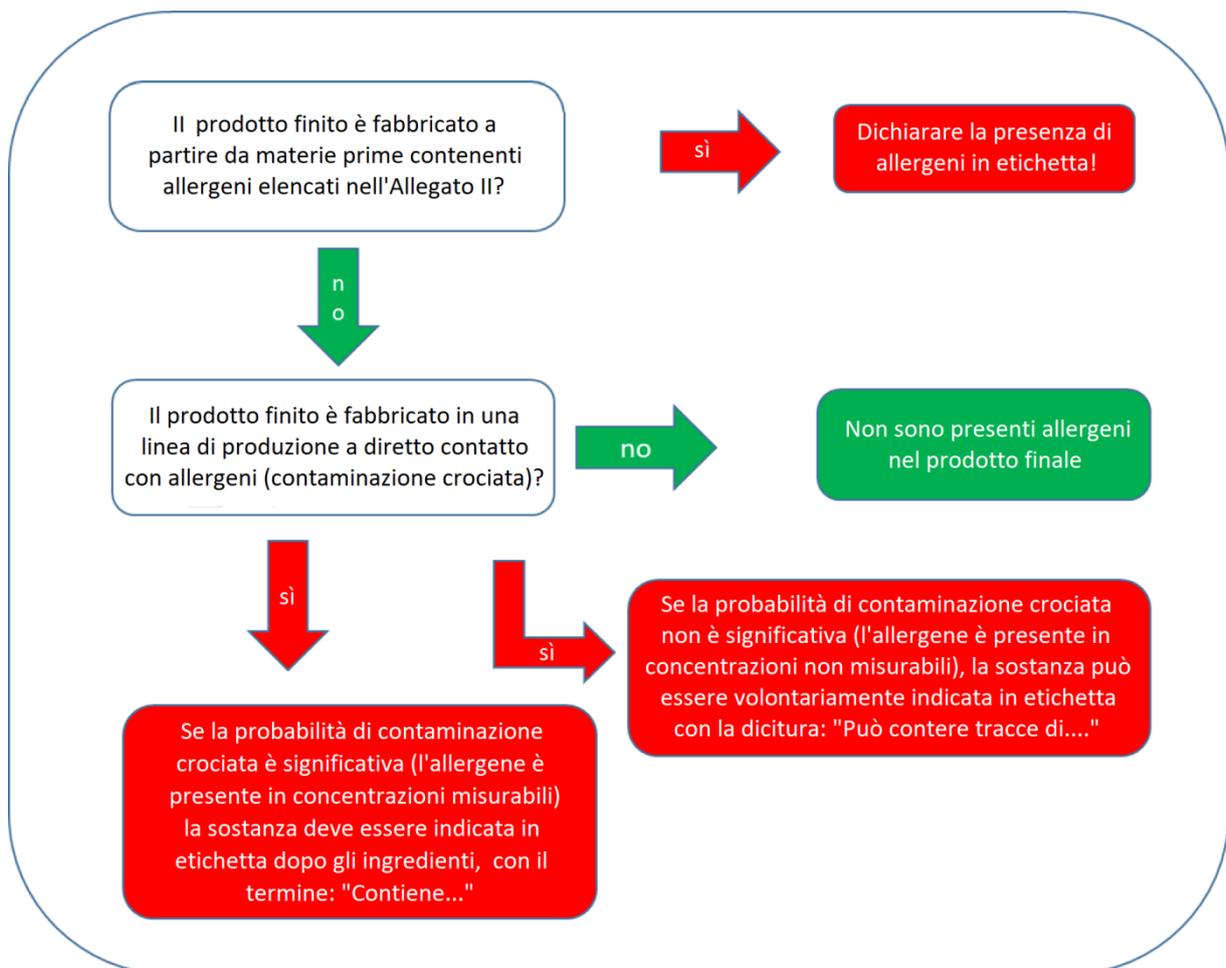


Figura 5. Descrizione della procedura di etichettatura.

Come schematizzato nella Figura 5, gli allergeni possono essere introdotti nella catena di produzione alimentare inavvertitamente, ad esempio attraverso l'uso di attrezzature

comuni a più processi, o per contaminazione fra linee di produzione fisicamente vicine. Le direttive del Codex e la direttiva UE sull'etichettatura non considerano queste contaminazioni crociate. Alcuni stati europei, ad esempio Regno Unito e Italia, hanno prodotto linee-guida nazionali destinate all'industria alimentare, per la gestione e dichiarazione in etichetta degli allergeni, inclusi quelli derivati da contaminazione crociata.

8.2 Legislazione sui Novel Foods

In base alla normativa europea, "novel food" è un termine che può essere usato per tutti gli alimenti non facenti parte della dieta umana prima della data del 15 Maggio 1997 (Regolamento (EC) N. 258/97 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 1997 sui novel foods e loro ingredienti; Official J of the European Comm. L43, 40, 1997. ISSN 0378-6978).

Possono essere definiti "novel food": i) alimenti di nuova produzione; ii) alimenti innovativi; iii) alimenti prodotti con tecnologie o processi di produzione innovativi; iv) alimenti consumati attualmente o in passato al di fuori dell'Unione Europea. Esistono diversi esempi riguardanti il concetto di novel food, ad esempio nuove fonti di vitamina K (menachinone) o estratti da alimenti già esistenti (olio di Krill antartico da *Euphausia superba*, ricco in fosfolipidi), prodotti agricoli da Paesi Terzi (semi di Chia, succo di Noni), oppure alimenti prodotti mediante processi innovativi come la sterilizzazione con raggi UV (per latte, pane, funghi e lievito).

Le caratteristiche principali richieste per un "novel food" sono: sicuro per il consumatore, correttamente dichiarato in etichetta, non utilizzato in sostituzione di un alimento o di suoi ingredienti o, nel caso, che non ne alteri le proprietà nutrizionali.

Per queste ragioni i "novel food" richiedono una autorizzazione preliminare alla commercializzazione e devono sottostare alla regolamentazione vigente stabilita nel 2018, ovvero il Regolamento (EU) 2015/2283, che sostituisce i Regolamenti (EC) N. 258/97 e N. 1852/2001, che sono stati in vigore fino al 31 Dicembre 2017 (https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/legislation_en).

Questa nuova regolamentazione amplia le categorie di "novel food", e definisce le varie casistiche di alimenti derivati da piante, animali, microrganismi, colture cellulari, minerali ecc., categorie specifiche di alimenti (insetti, vitamine, integratori alimentari ecc.), alimenti derivati da processi produttivi e procedure, e tecnologie all'avanguardia (ad es. strutture molecolari nuove o miratamente ingegnerizzate, nano materiali), che non erano in produzione e in uso prima del 1997 e di conseguenza ricadono in questa categoria. Secondo la nuova regolamentazione, tutte le autorizzazioni (nuove e vecchie) sono da considerarsi generiche e valide a livello comunitario (e non specificamente riferite al Paese richiedente come previsto dalla precedente normativa in materia di "novel food").

Questo comporta che qualsiasi azienda operante in campo alimentare può introdurre un novel food autorizzato sul mercato europeo, purché vengano rispettate le norme sull'uso, l'etichettatura e le specifiche autorizzate.

E' stato compilato un elenco contenente tutti i "novel food" autorizzati (https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/authorisations/union-list-novel-foods_en). I nuovi alimenti che saranno approvati in futuro verranno aggiunti a questo mediante

Regolamenti di implementazione, usando una procedura di autorizzazione semplificata, centralizzata e gestita dalla Commissione Europea.

La valutazione della sicurezza dei “novel food” sarà svolta dall’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) la quale lavora secondo criteri di trasparenza ed efficienza, fissando precise scadenze per le valutazioni di sicurezza e riducendo così i tempi di procedura.

Un nuovo aspetto è costituito dalla possibilità di valutare rapidamente alimenti convenzionali sulla base di una tradizione di loro uso sicuro in Paesi Terzi, con una procedura di valutazione semplificata per alimenti nuovi all’Unione Europea. In tal modo, purché non vengano espresse riserve sulla sicurezza da parte dei paesi europei e dell’EFSA, tali alimenti tradizionali potranno essere introdotti sul mercato europeo.

Un richiedente può ottenere una autorizzazione individuale per l’introduzione di un “novel food” sul mercato, sulla base di evidenze scientifiche originali e dati proprietari, con una durata limitata a 5 anni.

Per valutare se un prodotto richiede un’autorizzazione secondo la normativa vigente, è stato compilato ed è disponibile online un catalogo non esaustivo dei “novel food” (https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm).

Sono in corso valutazioni per determinare se i campioni di fiori del progetto ANTEA possano essere considerati o meno “novel food”, sulla base del loro effettivo consumo in Europa antecedente al 15 maggio 1997 (Regolamento (EC) 258/97 sui novel food e suoi ingredienti) (file supplementare S2).

9.0 Focus sui fiori edibili

9.1 Fiori edibili: una miniera di composti bioattivi

Cunnington (2015) ha rappresentato efficacemente un’analisi dei principali punti in materia di fiori commestibili. Questi sono definiti come non tossici, in grado di apportare benefici per la salute quando inseriti nella dieta.

L’uso dei fiori come ingredienti culinari ha radici storiche, e varia in diverse culture (Murphy, 2015; Kirker et al., 2016; Stradley, 2017).

A livello globale, la richiesta di alimenti che siano ben presentati e gustosi è sempre più ampia, insieme ad un rinnovato interesse nel cucinare e guarnire i piatti con fiori. E’ necessaria quindi una conoscenza più ampia della composizione e del valore nutrizionale dei fiori edibili, dando/fornendo un ulteriore impulso al loro consumo (Mlcek et al., 2011).

Fernandes et al. (2019) hanno riportato una visione d’insieme attuale del mercato dei fiori edibili. Rop et al. (2012), studiando la composizione nutrizionale di 12 specie, hanno evidenziato un elevato contenuto di nutrienti minerali in *Chrysanthemum*, *Dianthus*, e *Viola*, con il potassio come elemento più abbondante. Chemson et al. (2019) hanno studiato composti a carattere nutrizionale e nutraceutico in 13 fiori edibili, usati come ingredienti alimentari in Giappone. Come nel caso di verdure e frutta, anche per i fiori il colore suggerisce la presenza di composti fitochimici (Lee et al., 2011; Zhang et al., 2011; Arya et al., 2014; Zeng et al., 2014; Pires et al., 2017). Vale la pena di citare il lavoro di Lu et al. (2016) che riassume i risultati di ricerche condotte dal 2000 al 2015 su specie, applicazioni tradizionali, contenuto in fitocomposti, benefici per la salute e tossicologia di fiori edibili

comunemente usati. In un recente lavoro Pires et al. (2018) hanno poi descritto differenti profili fenolici di fiori di diverse specie (*Dahlia mignon*, *Rosa damascena* 'Alexandria' e *R. gallica* 'Francesca' e risultati preliminari in *R. canina*, *Calendula officinalis* L., e *Centaurea cyanus* L.) e marcato il loro potenziale biologico. Un ulteriore esempio è quello di Nowicka e Wojdyło (2019), che hanno riportato effetti anti-iperglicemici e anticolinergici di antiossidanti naturali contenuti nei fiori di biancospino, primula e tiglio.

E' importante sottolineare come tempi di conservazione brevi limitino l'uso alimentare dei fiori; per questa ragione si sono ottimizzate tecnologie di lavorazione che mirano a prolungare la conservabilità e assicurare la gestibilità commerciale; a questo proposito, Zhao et al. (2019) hanno riassunto da una parte le tecnologie innovative ed emergenti (es. confezionamento in atmosfera modificata, alta pressione idrostatica, irraggiamento, essiccazione con microonde, liofilizzazione e tecniche di essiccazione miste) per una conservazione ottimale, dall'altra idiversi metodi per l'estrazione e l'incapsulamento dei composti bioattivi.

La Banca Dati di Composizione degli Alimenti del Dipartimento di Agricoltura degli Stati Uniti ha inoltre riportato la composizione in nutrienti di alcuni fiori edibili come zucca, ibisco, fiori melliferi selvatici, broccoli, fiori di zucca Calabash. Un altro esempio è dato da eBASIS (Bioactive Substances in Food Information Systems) (Plumb et al., 2017) (<http://ebasis.eurofir.org/Default.asp>), una banca-dati dove vengono descritti i profili in composti bioattivi di alcuni fiori edibili come trifoglio rosso, sorbo, echinacea, iperico comune e perforato, calendula, melissa, cavolfiore, camomilla, broccoli, carciofo.

9.2. Potenziali problemi di sicurezza associati al consumo dei fiori edibili

Una delle maggiori preoccupazioni riguardanti i fiori edibili è se questi siano sicuri o meno per il consumo. I fiori aggiungono un sapore caratteristico e sfumature di colore ai piatti, ma non tutti sono sicuri per l'alimentazione. Sebbene molti siano commestibili e sicuri, inclusi i fiori delle principali piante di uso alimentare, una corretta identificazione è essenziale. Molti fiori possono contenere sostanze tossiche prodotte dalla pianta a scopo difensivo, ed alcune di queste possono avere un effetto importante sulla salute (Kristanc and Kreft, 2016; Pinela et al., 2017; Egebjerg et al., 2018; Matyjaszczyka and Śmiechowski, 2019).

Vale la pena di citare il lavoro di Egebjerg et al. (2018), su un caso studio su una campagna di controllo da parte dell'Amministrazione veterinaria e alimentare danese su 150 ristoranti e produttori alimentari da maggio a ottobre 2016, dove gli autori hanno valutato il loro utilizzo considerando piante raccolte in natura, coltivate in orti domestici o in piccole aziende agricole. Gli autori hanno anche riportato una valutazione della sicurezza di fiori di questi materiali basata su studi pubblicati e dati tossicologici. Fiori di 23 varietà erano tra le specie selezionate; e gli autori hanno descritto Delle 23 specie trattate, 9 contenevano composti con effetto tossico effettivo o potenziale se ingeriti, 2 contenevano composti tossici non identificati, e 4 erano fiori prodotti da piante contenenti composti potenzialmente tossici in parti diverse dal fiore oppure in specie affini.

Rispetto alle considerazioni fatte nel paragrafo 3.0, soggetti asmatici o allergici dovrebbero tener presente che i pollini di alcuni specifici fiori potrebbero scatenare reazioni allergiche.

Infatti, dal punto di vista delle reazioni avverse causate dal consumo di fiori edibili, vanno considerati sia la presenza di composti tossici che il rischio di sviluppare reazioni allergiche. I dati in letteratura riguardo a questi due punti sono scarsi e ricerche ulteriori sono necessarie in questo campo. In questa direzione, ad esempio, Mazzocchi et al. (2017) hanno riassunto i principali risultati nella prevenzione e gestione delle allergie alimentari, focalizzandosi sul ruolo dei componenti della dieta e delle abitudini alimentari nello sviluppo e il funzionamento ottimale del sistema immunitario. Gli stessi autori hanno evidenziato come strategie personalizzate dovrebbero essere implementate in termini di gestione delle allergie alimentari; queste includeranno l'età di svezzamento, la prevalenza di particolari allergie alimentari in certi paesi, le abitudini alimentari familiari e la disponibilità di cure mediche e nutrizionali. Costa et al. (2020) hanno esaminato le prove attuali sulle allergie alimentari IgE-mediate, focalizzandosi sulla tolleranza naturale e l'acquisizione di sensibilità alimentari, e sulle misure per evitarle o limitarle.

Nel progetto ANTEA abbiamo lavorato in due fasi successive sulla potenziale allergenicità dei fiori edibili. La ricerca bibliografica in questo senso ha evidenziato che sono disponibili dati in letteratura.

I risultati ottenuti dai due database considerati (COMPRISE e Allergen Nomenclature) hanno evidenziato due *alert* per due varietà di fiori edibili selezionate nel progetto.

Come riportato nel paragrafo 6.0, è necessario considerare non solo le reazioni allergiche dirette, ma anche le reazioni crociate che possono verificarsi per soggetti già sensibilizzati al polline e il cui sistema immunitario potrebbe riconoscere un epitopo presente nelle componenti proteiche dei fiori come un eventuale allergene.

Tuttavia, è importante sottolineare che tutte le banche dati considerate non permettono di escludere la presenza di allergeni nelle varietà in questione, ma solo di affermare che allo stato attuale non esistono prove scientifiche in questo senso.

Un altro requisito di sicurezza è rappresentato da una chiara e verificata documentazione sul consumo tradizionale dei fiori edibili. Le specie studiate nel progetto ANTEA per le quali sono disponibili dati di consumo anteriori al maggio 1997 (e quindi non considerati "novel food") possono essere considerati sicuri dal punto di vista allergologico. Gli altri fiori edibili, per i quali non è dimostrabile il consumo prima di tale data, devono essere sottoposti all'EFSA per la loro classificazione come "novel food".

Altri parametri correlati alla sicurezza sono i valori limite soglia all'esposizione. A tale riguardo il lavoro di Blom et al. (2013) evidenzia che i valori di threshold all'esposizione ai principali cinque allergeni alimentari (valori riferiti al 5% della popolazione allergica che manifesta i sintomi) varia da un minimo di 0.29 mg per le nocciole ad un massimo di 7,4 mg per gli anacardi. Inoltre, bisogna anche tenere in considerazione che processi di trasformazione legati ad esempio alla cottura o altri processi di trasformazione alimentare potrebbero alterare in modo significativo il potenziale allergenico dell'alimento. Per quanto riguarda il consumo di fiori eduli bisogna considerare che vengono utilizzati in cucina in quantità dell'ordine di pochi grammi e che il contenuto proteico rappresenta mediamente il 10% del peso fresco. Quindi, in base a tutte le considerazioni fatte in precedenza, il suggerimento per persone sensibili o che hanno manifestato reazioni avverse agli alimenti o ai pollini è quello di introdurre nuove varietà di fiori all'interno della dieta uno alla volta per valutare la comparsa di eventuali reazioni allergiche. Per tutte le altre reazioni avverse

che possono manifestarsi a seguito del loro consumo non ci sono particolari attenzioni da seguire se non quelle di consumare fiori eduli biologici o coltivati in assenza di pesticidi e di non consumare fiori che non si conoscono.

Riguardo l'etichettatura, i fiori commestibili selezionati per il progetto ANTEA, non facendo parte dei 14 principali gruppi di allergeni alimentari (paragrafo 8.1) non devono essere obbligatoriamente dichiarati in etichetta, tranne ovviamente le due varietà *crocus sativus* riferito al polline e allo stame dello zafferano e la specie del genere *Cucurbita*, "*Curcubita maxima*" (paragrafo 6.0) la cui presenza deve essere quindi riportata obbligatoriamente nell'etichetta alimentare. Riguardo alla "cross contamination", i fiori eduli sono soggetti alla stessa regolamentazione applicata agli altri alimenti e per l'etichettatura è necessario seguire lo schema proposto nella Figura 5.

Bibliografia

Cunningham E. What nutritional contribution do edible flowers make? *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(5): 856. doi: 10.1016/j.jand.2015.03.002.

Matyjaszczyka E, Śmiechowski M. Edible flowers. Benefits and risks pertaining to their consumption. *Trends in Food Science and Technology*, 2019, 91, 670-674.

Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine- disrupting effects. *Food and Chemical Toxicology*, 2016; 92: 150–164.

Pinela J, Carvalho AM, Ferreira, ICFR. Wild edible plants: Nutritional and toxicological characteristics, retrieval strategies and importance for today's society. *Food and Chemical Toxicology.* 2017; 110: 165–188.

Arya V, Kumar D, Gautam M. Phytopharmacological review on flowers: Source of inspiration for drug discovery. *Biomed Prev Nutr.* 2014; 4: 45–51. doi: 10.1016/j.bionut.2013.08.009

Zeng Y, Deng M, Lv Z, Peng Y. Evaluation of antioxidant activities of extracts from 19 Chinese edible flowers. *Springerplus.* 2014; 3:315. doi: 10.1186/2193-1801-3-315.

Zhang L, Yang X, Zhang Y, Wang L, Zhang R. In vitro antioxidant properties of different parts of pomegranate flowers. *Food Bioprod Process.* 2011; 89: 234–240. doi: 10.1016/j.fbp.2010.04.007

Lee JH, Lee HJ, Choung MG. Anthocyanin compositions and biological activities from the red petals of Korean edible rose (*Rosa hybrida* cv. Noblered). *Food Chem.* 2011; 129(2): 272-278.

Pires TC, Dias MI, Barros L, Ferreira IC. Nutritional and chemical characterization of edible petals and corresponding infusions: Valorization as new food ingredients. *Food Chem.* 2017; 220: 337-343. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.10.026

Chensom S, Okumura H, Mishima T. Primary Screening of Antioxidant Activity, Total Polyphenol Content, Carotenoid Content, and Nutritional Composition of 13 Edible Flowers from Japan. *Prev Nutr Food Sci.* 2019 Jun;24(2): 171-178. doi: 10.3746/pnf.2019.24.2.171

Pires TCSP, Dias MI, Barros L, Calhella RC, Alves MJ, Oliveira MBPP, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR. Edible flowers as sources of phenolic compounds with bioactive potential. *Food Res Int.* 2018; 105: 580-588. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.014

Kirker CL, Newman M. Edible flowers: a global history. 1st ed. Reaktion Books Ltd.; London, UK: 2016. pp. 19–21.

Mlcek J., Rop O. Fresh edible flowers of ornamental plants—A new source of nutraceutical foods. *Trends Food Sci. Technol.* 2011; 22: 561–569. doi: 10.1016/j.tifs.2011.04.006

Lu B, Li M, Yin R. Phytochemical Content, Health Benefits, and Toxicology of Common Edible Flowers: A Review (2000-2015). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 56 Suppl 1: S130-48. doi: 10.1080/10408398.2015.1078276

Zhao L, Fan H, Zhang M, Chitrakar B, Bhandari B, Wang B. Edible flowers: Review of flower processing and extraction of bioactive compounds by novel technologies. *Food Res Int.* 2019; 126: 108660. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108660

Stradley L. Edible flowers are the new rage in haute cuisine. What's Cooking America website. <http://whatscookingamerica.net/EdibleFlowers/EdibleFlowersMain.htm>. Accessed February 27, 2019.

Murphy H. Foods indigenous to the Western hemisphere. American Indian Health and Diet Project. <http://www.aihd.ku.edu/foods/squash.html>. Accessed February 27, 2019.

Luana Fernandes, Susana Casal, José A. Pereira, Jorge A. Saraiva & Elsa Ramalhosa An Overview on the Market of Edible Flowers, *Food Reviews International.* 2019; 36(3): 258-275. doi: 10.1080/87559129.2019.1639727

Rop O, Mlcek J, Jurikova T, Neugebauerova J, Vabkova J. Edible flowers-A new promising source of mineral elements in human nutrition. *Molecules.* 2012; 17(6):6672-6683.

Nowicka P, Wojdyło A. Anti-Hyperglycemic and Anticholinergic Effects of Natural Antioxidant Contents in Edible Flowers. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8(8): 308. doi: 10.3390/antiox8080308

US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 27. <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid¼48964>. Accessed March 8, 2019.

Lauderdale C, Bradley L. Choosing and Using Edible Flowers. North Carolina Cooperative Extension Service. 2014. <http://content.ces.ncsu.edu/choosing-and-using-edible-flowersag-790.pdf>. Accessed February 27, 2019.

Egebjerg MM, Olesen PT, Eriksen FD, Ravn-Haren G2, Bredsdorff L2, Pilegaard K2. *Food Chem Toxicol.* Are wild and cultivated flowers served in restaurants or sold by local producers in Denmark safe for the consumer? 2018; 120:129-142. doi: 10.1016/j.fct.2018.07.007

Plumb, J.; Pigat, S.; Bompola, F.; Cushen, M.; Pinchen, H.; Nørby, E.; Astley, S.; Lyons, J.; Kiely, M.; Finglas, P. eBASIS (Bioactive Substances in Food Information Systems) and bioactive intakes: Major updates of the bioactive compound composition and beneficial bio effects database and the development of a probabilistic model to assess intakes in Europe. *Nutrients* 2017; 9, 320.

Mazzocchi A, Venter C, Maslin K, Agostoni C. The Role of Nutritional Aspects in Food Allergy: Prevention and Management. *Nutrients.* 2017; 9(8): 850. doi: 10.3390/nu9080850

Costa C, Coimbra A, Vítor A, Aguiar R, Ferreira AL, Todo-Bom A. Food allergy-From food avoidance to active treatment. *Scand J Immunol.* 2020; 91(1): e12824. doi: 10.1111/sji.12824